Dopochwowe stosowanie progestagenów

Progestin vaginal administration

Artur Chełmicki, Violetta Skrzypulec-Plinta, Zbigniew Chełmicki

Katedra Zdrowia Kobiety, Wydział Opieki Zdrowotnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach;
kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Violetta Skrzypulec-Plinta

Przegląd Menopauzalny 2010; 5: 344–348

Streszczenie

Progesteron jest hormonem steroidowym regulującym funkcjonowanie układu rozrodczego, wspomagającym przebieg ciąży, a także pełniącym istotną funkcję w terapii hormonalnej wieku menopauzalnego. Suplementacja progesteronem wiąże się z ryzykiem wystąpienia szeregu efektów niepożądanych. Poprawa tolerancji leku jest kluczowym aspektem warunkującym sukces stosowanej terapii. Jego efekt terapeutyczny oraz stopień nasilenia działań ubocznych zależny jest w znacznej mierze od drogi podania. Wyniki wielu przeprowadzonych badań wskazują na słuszność tezy sugerującej, że progesteron stosowany dopochwowo podlega selektywnej dystrybucji do macicy. Prowadzi to do uzyskania wyższych stężeń w obrębie błony śluzowej macicy przy niższych stężeniach we krwi obwodowej, czego skutkiem jest redukcja objawów niepożądanych. Praca stanowi przegląd literatury opisującej zjawiska związane z selektywną dystrybucją progesteronu z błony śluzowej pochwy do macicy, jak również uwzględnia wyniki wielu badań porównujących efekty stosowania różnych form suplementacji progestagenami. Wiele uwagi poświęcono na poznanie mechanizmów opisanych jako „efekt pierwszego przejścia macicznego". Wykazano istnienie szeregu możliwości prowadzących do bezpośredniego wzrostu stężenia progesteronu w macicy, opisując możliwość dystrybucji drogą bezpośredniego przenikania hormonu, transportu drogą naczyń limfatycznych, a także drogą swoistego „pochwowo-macicznego układu wrotnego". Na podstawie przeprowadzonych analiz – zarówno zagranicznych, jak i polskich – opisano skuteczność drogi dopochwowej w poronieniach nawracających, w technikach rozrodu wspomaganego, w przypadkach zagrożenia porodem przedwczesnym oraz w hormonalnej terapii zastępczej.

Słowa kluczowe: progestageny, stosowanie dopochwowe.

Summary

Progesterone is an essential regulator of the normal female reproductive function in the uterus, ovary, mammary gland and brain. It also plays an important role in non reproductive tissues such as the cardiovascular system, bone and central nervous system. Progesterone supplementation is associated with the risk of various adverse effects. It is vital to maximize compliance in order to achieve full therapeutic success. Endometrial progesterone concentration levels vary according to the administration route. Many experimental and clinical studies support the hypothesis that progesterone administered vaginally is distributed selectively to the uterus. This phenomenon leads to higher progesterone tissue concentrations with simultaneously lower systemic circulation concentrations. This paper aims to review current literature describing various aspects of progesterone and progestin distribution with respect to the administration route. Special interest was given to explain different mechanisms leading to higher endometrial concentrations described as "first uterine pass effect". We summarized data that support various theories of vaginal-uterine progesterone transport, including direct diffusion through tissue, absorption into venous/lymphatic circulatory system and countercurrent vascular exchange with diffusion from utero-vaginal veins and lymph vessels to arteries. A lot of evidence in the international and Polish literature shows that vaginal progesterone administration seems to be effective in miscarriage, luteal support and menopause treatment as well as preterm birth prevention.

Key words: progestins, vaginal administration.

Adres do korespondencji:
Artur Chełmicki, ul. Medyków 12, 40-752 Katowice, tel. +48 509 446 363, e-mail: achelmicki@gmail.com

Wstęp

Progesteron jest niezbędnym hormonem regulującym prawidłową funkcję reprodukcyjną kobiety; odgrywa również bardzo ważną rolę w funkcjonowaniu układu krążenia, układu nerwowego, oddechowego oraz kostnego; może działać obniżająco na nastrój, a także anestetycznie, analgetycznie czy immunosupresyjnie [1–3].

Podstawowe działanie progesteronu związane jest z jego funkcją we wspomaganiu procesów zachodzących w kolejnych etapach ciąży. Umożliwiają to specyficzne efekty działania progesteronu, takie jak: ułatwienie zagnieżdżania, działanie placentotropowe, działanie relaksujące na mięsień macicy, kurczenie ujścia wewnętrznego szyjki macicy, zmniejszenie syntezy prostaglandyn, poprawa ukrwienia macicy oraz działanie immunosupresyjne [4].

Powszechnie uważa się, iż stężenie hormonów w surowicy jest adekwatną informacją o ich wpływie na organy docelowe. Jednakże obecnie znany jest fakt istnienia bardziej złożonych interakcji hormonalnych, w szczególności pomiędzy hormonami płciowymi i ich organami docelowymi [5].

Zaobserwowano rozbieżności pomiędzy stężeniami progesteronu w surowicy a efektem ich działania na macicę przy podaży dopochwowej [6].

Już w ubiegłym dziesięcioleciu zebrano szereg dowodów na istnienie tropizmu do tkanki endometrium progesteronu podawanego dopochwowo. Efekt ten związany jest z faktem, iż część hormonu bezpośrednio oddziałuje na błonę śluzową macicy, przenikając z pochwy, czego efektem jest zwiększenie stężenia tkankowego. Zjawisko to zostało opisane jako tzw. efekt pierwszego przejścia macicznego (*first uterine pass effect*) [6].

Progesteron to hormon produkowany przez ciałko żółte w trakcie fazy lutealnej cyklu. Synteza progesteronu z cholesterolu w jajniku zależy od stymulacji gonadotropinowej [1]. Efekt działania progesteronu w tkankach docelowych obserwowany jest dzięki łączeniu się z receptorem progesteronowym. W chwili związania z progesteronem receptor progesteronowy uruchamia transkrypcję genu docelowego w szerokiej gamie tkanek znajdujących się m.in. w sutku, macicy, mózgu, centralnym układzie nerwowym, a także w układzie krwionośnym i oddechowym [7]. Różnorodny efekt działania progesteronu na tkanki docelowe związany jest z obecnością koregulatorów, które odgrywają kluczową rolę w regulacji złożonych funkcji będących biologiczną odpowiedzią na obecność progesteronu.

W związku ze złożoną rolą progesteronu upośledzone wydzielanie lub nieadekwatna odpowiedź receptorowa mogą stać się przyczyną wielu zaburzeń, takich jak: nieprawidłowe krwawienia menstruacyjne, mięśniaki macicy, endometrioza, adenomioza, nowotworzenie sutka i endometrium, poronienia czy porody przedwczesne [8–10]. Coraz ważniejszą rolę w terapii położniczo-ginekologicznej, a także medycynie rozrodu, odgrywają preparaty progesteronu, progestageny, antypogestageny oraz selektywne modulatory receptora progesteronowego [11, 12].

Suplementację progesteronem stosuje się szeroko w przypadku procedur rozrodu wspomaganego. Synchronizacja pomiędzy rozwojem embrionu a zdolnością receptywną endometrium jest podstawą skuteczności technik *in vitro*. Transformacja wydzielnicza endometrium i receptywność w głównej mierze zależą od czasu ekspozycji na odpowiednie stężenia progesteronu, zakładając właściwe działanie estrogenów w fazie folikularnej. Błona śluzowa macicy jest niejako głównym celem dla jajnikowych hormonów steroidowych. Poowulacyjny wzrost stężenia progesteronu wstrzymuje aktywność proliferacyjną endometrium i indukuje przemiany tkanek w celu przygotowania ich do zagnieżdżenia i formowania miejsca łożyskowego [13, 14].

Progesteron – drogi podania

Przeanalizowano możliwości podawania preparatów progesteronu wieloma różnymi drogami, takimi jak donosowa [15–17], podjęzykowa [18], doodbytnicza [19]. Jednakże droga doustna [20], domięśniowa [21] oraz dopochwowa [22] są jak dotąd najlepiej opisanymi i najszerzej wykorzystywanymi formami podawania preparatów progesteronu.

Doustne podawanie progesteronu jest prawdopodobnie najwygodniejszą formą jego suplementacji, jednakże jego stosowanie związane może być z wystąpieniem działań ubocznych, takich jak nudności, senność lub uderzenia gorąca [23]. Na farmakokinetykę doustnie stosowanego progesteronu wpływ ma stosowana dieta i przyjmowane pokarmy [20]. Progesteron podany doustnie wchłania się szybko, następnie metabolizowany jest z przewodu pokarmowego i w trakcie pierwszego przejścia wątrobowego usuwany z krwiobiegu [24]. Maksymalne stężenie progesteronu w surowicy uzyskiwane jest w ciągu 4 godz. od podania [25]. Po podaniu 200 mg mikronizowanego progesteronu średnie stężenia w surowicy uzyskiwane są po ok. 2–4 godz. i pozostają znacząco podwyższone przez kolejne 6–7 godz. [26]. Niemniej nawet zastosowanie wyższych dawek mikronizowanego progesteronu (do 300 mg) nie wywołało efektu wydzielniczego endometrium u kobiet w okresie okołomenopauzalnym [27].

Podawanie domięśniowe progesteronu okazało się mało komfortowe z racji konieczności codziennego wykonywania iniekcji w celu utrzymania właściwych stężeń hormonu w surowicy. Ponadto możliwe jest wystąpienie efektów ubocznych w postaci stanu zapalnego w miejscu podania, czego efektem może być zaczerwienienie, ból, a nawet ropień. Progesteron jest absorbowany praktycznie natychmiast po podaniu domięśniowym, wysokie stężenie w surowicy uzyskiwane

jest po 2 godz., a maksymalne po 8 godz. [28]. Wykazano również, że miejsce podania może stanowić niejako depozyt poprzez akumulację progesteronu w tkance tłuszczowej. W badaniu z randomizacją, porównującym doustną formę mikronizowanego progesteronu z progesteronem podawanym domięśniowo, wykazano, iż po podaży domięśniowej maksymalne stężenia progesteronu były wyższe [20].

Dopochwowa forma podania progesteronu uznana została za wygodną dla pacjentek i efektywną w związku z ograniczoną liczbą efektów ubocznych [21, 29]. Jednakże wykazano, że absorpcja przez błonę śluzową pochwy może być modyfikowana w zależności od stopnia estrogenizacji [30]. Na absorpcję może także mieć wpływ forma preparatu dopochwowego w zależności od tego, czy jest to tabletka, globulka, krem, preparat na bazie olejowej, czy też żel [22, 31]. Maksymalne stężenie progesteronu podanego dopochwowo uzyskiwane jest po ok. 3–8 godz. w zależności od formy preparatu [32], a następnie w ciągu kolejnych 8 godz. obserwowany jest stopniowy spadek jego stężenia. Progesteron zastosowany dopochwowo eliminowany jest z surowicy szybciej niż progesteron podawany domięśniowo, ponadto konieczne są wyższe dawki preparatów dopochwowych w porównaniu z dawkami stosowanymi domięśniowo w celu uzyskania stężeń podobnych do fazy lutealnej.

Selektywna dystrybucja progesteronu bezpośrednio do macicy nosi nazwę „efektu pierwszego przejścia macicznego" [5]. W roku 1994 Miles i wsp. dostarczyli bezpośrednich dowodów na selektywną dystrybucję progesteronu z pochwy do macicy. Porównując drogę domięśniową i dopochwową, autorzy zaobserwowali, że dopochwowa podaż skutkowała niższym stężeniem hormonu w surowicy i jednocześnie wyższymi stężeniami tkankowymi w endometrium [6]. W kolejnym badaniu z randomizacją kobiet poddawanych technikom rozrodu wspomaganego Gibbons i wsp. porównywali stężenia progesteronu po podaży domięśniowej (100 mg) i dopochwowej (90 mg progesteronu mikronizowanego w formie żelu). Autorzy zaobserwowali wyższe średnie stężenie progesteronu w grupie kobiet leczonych domięśniowo, jednakże badania histologiczne wykazały podobny efekt działania progesteronu w obu grupach [29]. Przedstawione wnioski sugerują, iż podaż dopochwowa progesteronu jest tak samo efektywna jak domięśniowa.

Wyodrębniono kilka różnych mechanizmów odpowiadających za bezpośredni transport hormonu z pochwy do macicy. Pierwszy z nich to bezpośrednia, pasywna dyfuzja przez tkanki. W badaniu, które przeprowadzili Buletti i wsp. [33], autorzy zastosowali znakowany progesteron na tkanki mankietu pochwy uzyskane w trakcie histerektomii, a następnie oceniali koncentrację progesteronu w endometrium w odstępach czasowych. Eksperyment przeprowadzono w systemie otwartym, aby uniknąć recyrkulacji. Maksymalne stężenia w tkankach macicy zaobserwowano po 5 godz. od podania.

Kolejną drogą bezpośredniego transportu wydaje się być droga naczyń chłonnych. System limfatyczny górnej części pochwy jest w bezpośrednim kontakcie z systemem limfatycznym otaczającym macicę i stanowić może bezpośrednią drogę transportu. Sama chłonka jest istotnym elementem transportowym dla hormonów steroidowych [34]. Za pośredni dowód istnienia takiej drogi można uznać szerzenie się procesu nowotworowego z górnej 1/3 pochwy na tkanki.

Teoria „pochwowo-macicznego układu wrotnego" pomiędzy naczyniami splotów żylnych pochwy a tętnicami macicznymi na drodze pochwa–macica badana była przez kilka zespołów naukowych [31, 35]. Wyniki badań wykazały, iż po dopochwowym podaniu progesteronu (po 45 min) stężenia progesteronu w tętnicy macicznej były dwukrotnie wyższe niż stężenia progesteronu w tętnicy promieniowej.

Do podobnych wniosków tłumaczących możliwość istnienia „pochwowo-macicznego układu wrotnego" doprowadziły badania Buletti i wsp. [33]. Autorzy na modelu *ex vivo* zaobserwowali akumulację progesteronu w sieci żylnej, wskazując, iż preferencyjna droga dystrybucji hormonu do macicy może prowadzić przez układ naczyniowy.

Zastosowanie progesteronu w zagrożeniu porodem przedwczesnym

Powikłanie porodem przedwczesnym dotyczy ok. 5–15% ciąż i jest główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności noworodków. Ostatnio opublikowane badania wykazały, że odsetek porodów przedwczesnych może być znacząco zredukowany poprzez profilaktyczne stosowanie progesteronu, w szczególności u pacjentek obciążonych historią poprzednich przedterminowych porodów w powiązaniu ze skróceniem szyki macicy ocenianej ultrasonograficznie [36, 37].

Rola progesteronu w zapobieganiu porodom przedwczesnym została opisana w bazie Cochrane [38]. Przeanalizowano pięć badań z randomizacją porównujących zastosowanie domięśniowej formy progesteronu i placebo [39–43] u pacjentek znajdujących się w grupie ryzyka porodem przedwczesnym. Metaanaliza wykazała, że kobiety, u których stosowano suplementację progesteronem, obarczone były statystycznie znamiennie mniejszym ryzykiem porodu przedwczesnego. Dodatkowo mniejsza była także liczba noworodków z masą urodzeniową poniżej 2500 g w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Opisano także pojedyncze badania porównujące zastosowanie dopochwowe progesteronu i placebo u kobiet ze stwierdzonym ryzykiem porodu przedwczesnego (n = 157) [44]. Badanie przeprowadzono z randomizacją, podając codziennie pomiędzy 24. a 36. tygodniem ciąży placebo lub 100 mg progeste-

ronu dopochwowo. Wykazano, że w grupie stosującej progesteron było mniej kobiet rodzących przed 36. tygodniem ciąży (13,9%) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (28,6%).

Zastosowanie progesteronu w niewydolności ciałka żółtego

Progesteron w suplementacji fazy lutealnej stosowany był zarówno doustnie, dopochwowo, jak i domięśniowo. Opublikowano kilka badań prospektywnych porównujących metody podawania progesteronu [23, 32, 45]. W rezultacie przeprowadzonych analiz nie zaobserwowano znamiennych statystycznie różnic we wskaźniku ciąż po zastosowaniu: HCG domięśniowo, progesteronu domięśniowo oraz mikronizowanego progesteronu dopochwowo. Jednakże bardziej stabilne stężenia progesteronu w surowicy obserwowane były po preparacie zastosowanym dopochwowo. Porównanie formy doustnej z formą domięśniową przemawia za wyższą skutecznością formy domięśniowej, gdzie wskaźnik zagnieżdżeń wynosił 40,9% w porównaniu z 18,1% przy podaży doustnej [45]. W prospektywnym badaniu z randomizacją Smitz i wsp. porównali efekt działania progesteronu podanego dopochwowo (600 mg/dobę mikronizowanego progesteronu) z podawanym domięśniowo (50 mg naturalnego progesteronu). Autorzy zaobserwowali znamiennie niższy odsetek poronień, jak również wyższy odsetek implantacji w grupie stosującej hormon dopochwowo [46].

Poronienia nawykowe związane są w 20–50% z niewydolnością ciałka żółtego. Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego z 2004 r. zaleca się, by w kolejnej ciąży z niedomogą lutealną jako prawdopodobną przyczyną straty poprzedniej ciąży zastosować zapobiegawczo substytucję progesteronem lub jego pochodnymi natychmiast po zajściu w następną ciążę [47].

Terapia progesteronem okresu menopauzalnego

Stosowanie progestagenów jest niezbędne w terapii hormonalnej u kobiet, które nie zostały poddane histerektomii, i zabezpiecza błonę śluzową jamy macicy przed przerostami. Niska tolerancja działań niepożądanych przez pacjentki stanowi główną przyczynę nieprzestrzegania zasad terapii hormonalnej [48]. Zastosowanie progesteronu dopochwowo w złożonej ciągłej hormonalnej terapii wydaje się być idealnym rozwiązaniem, mającym na celu minimalizację efektów niepożądanych związanych z aktywnością progestagenu. Droga ta zapewnia minimalną absorpcję systemową hormonu przy zachowaniu wysokiej skuteczności protekcyjnej endometrium [48, 49]. W opublikowanych polskich badaniach autorzy potwierdzają skuteczność dopochwowej suplementacji progesteronem, nie wykazując jednocześnie negatywnego wpływu na gospodarkę węglowodanową, metabolizm lipidów czy na parametry układu krzepnięcia [50].

Wnioski

W literaturze dostępna jest znaczna liczba dowodów przemawiających za preferencyjną dystrybucją progesteronu do macicy po podaży dopochwowej. Możliwe jest, iż zachodzi wówczas większość mechanizmów – lub nawet wszystkie opisane – bezpośredniego transportu progesteronu, prowadząc w rezultacie do akumulacji hormonu w tkance endometrium, a także do poprawy jego biodostępności. „Efekt pierwszego przejścia macicznego" poznany dzięki badaniom nad dystrybucją progesteronu wydaje się mieć duże znaczenie fizjologiczne, które w chwili obecnej nie jest jeszcze do końca poznane. Coraz więcej dowodów wskazuje na to, że droga dopochwowa powinna być przedkładana nad inne formy podaży w określonych sytuacjach klinicznych, w szczególności wtedy, gdy efekt związany z koncentracją hormonu w macicy ma być maksymalny (w przypadku technik rozrodu wspomaganego) lub pożądane jest minimalne stężenie progesteronu w surowicy w celu minimalizacji działań ubocznych (w przypadku hormonoterapii wieku menopauzalnego).

Ponadto dalszy rozwój badań eksperymentalnych doprowadzi do lepszego zrozumienia wszystkich aspektów związanych z „efektem pierwszego przejścia macicznego", co pozwoli na pełne wykorzystanie poznanych mechanizmów do efektywnego stosowania w przyszłości różnych metod terapeutycznych.

Piśmiennictwo

1. Scarpin KM, Graham JD, Mote PA, Clarke CL. Progesterone action in human tissues: regulation by progesterone receptor (PR) isoform expression, nuclear positioning and coregulator expression. Nucl Recept Signal 2009; 7: 009.
2. Warren MP, Shantha S. Uses of progesterone in clinical practice. International Journal of Fertility and Womens Medicine 1999; 44: 96-103.
3. Dąbkowska-Huć A, Skałba P, Chełmicki Z. Ciałko żółte: fizjologia i patologia. Ginek Prakt 2005; 12: 49-53.
4. de Ziegler D, Fanchin R. Progesterone and progestins: applications in gynecology. Steroids 2000; 65: 671-9.
5. de Ziegler D. Hormonal control of endometrial receptivity. Human Reproduction 1995; 10: 4-7.
6. Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, et al. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. Fertility and Sterility 1994; 62: 485-490.
7. Graham JD, Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissues. Endocrine Rev 1997; 18: 502-19.
8. Wu Y, Strawn E, Basir Z, et al. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis. Epigenetics 2006; 1: 106-11.
9. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, et al. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. Endocrinology 2007; 148: 3814-26.

10. Salazar EL, Calzada L. The role of progesterone in endometrial estradiol- and progesterone-receptor synthesis in women with menstrual disorders and habitual abortion. Gynecol Endocrinol 2007; 23: 222-5.
11. Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. Hum Reprod Update 2005; 11: 293-307.
12. Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, et al. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. Endocrine Rev 2005; 26: 423-38.
13. Dey SK, Lim H, Das SK, et al. Molecular cues to implantation. Endocrine Rev 2004; 25: 341-73.
14. Brosens JJ, Gellersen B. Death or survival – progesterone-dependent cell fate decisions in the human endometrial stroma. J Molecul Endocrinol 2006; 36: 389-98.
15. Steege JF, Rupp SL, Stout AL, Bernhisel M, et al. Bioavailability of nasally administered progesterone. Fertility and Sterility 1986; 46: 727-9.
16. Cicinelli E, Savino F, Cagnazzo I, Scorcia P. Comparative study of progesterone plasma levels after nasal spray and intramuscular administration of natural progesterone in menopausal women. Gynecol Obstet Invest 1993; 35: 172-4.
17. Cicinelli E, Nahoul K, Petruzzi D, et al. Nasal spray administration of unmodified progesterone: evaluation of progesterone serum levels with three different radioimmunoassay techniques. Maturitas 1994; 19: 43-52.
18. Stovall DW, Van Voorhis BJ, Mattingly KL, et al. The effectiveness of sublingual progesterone administration during cryopreserved embryo transfer cycles: results of a matched follow-up study. Fertility and Sterility 1996; 65: 986-91.
19. Chakmakjian ZH, Zachariah NY. Bioavailability of progesterone with different modes of administration. J Reprod Med 1987; 32: 443-8.
20. Simon JA. Micronized progesterone: vaginal and oral uses. Clin Obstet Gynecol 1995; 38: 902-14.
21. Bourgain C, Devroey P, Van Waesberghe L, et al. Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. Human Reproduction 1990; 5: 537-43.
22. Fanchin R, de Ziegler D, Bergeron C, et al. Transvaginal administration of progesterone. Obstet Gynecol 1997; 90: 396-401.
23. Pouly JL, Bassil S, Frydman R, et al. Luteal support after in vitro fertilization: Crinone 8%, a sustained release vaginal progesterone gel, versus Utrogestan, an oral micronized progesterone. Human Reproduction 1996; 11: 2085-9.
24. Nahoul K, de Ziegler D. "Validity" of serum progesterone levels after oral progesterone. Fertility and Sterility 1994; 61: 790-2.
25. Padwick ML, Endacott J, Matson C, Whitehead MI. Absorption and metabolism of oral progesterone when administered twice daily. Fertil Contracept 1986; 46: 402-7.
26. Norman TR, Morse CA, Dennerstein L. Comparative bioavailability of orally and vaginally administered progesterone. Fertility and Sterility 1991; 56: 1034-9.
27. Moyer DL, de Lignieres B, Driguez P, Pez JP. Prevention of endometrial hyperplasia by progesterone during long-term estradiol replacement: influence of bleeding pattern and secretory changes. Fertility and Sterility 1993; 59: 992-7.
28. Johansson ED. Plasma levels of progesterone achieved by different routes of administration. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1972; 19: 17-20.
29. Gibbons WE, Toner JP, Hamacher P, Kolm P. Experience with a novel vaginal progesterone preparation in a donor oocyte program. Fertility and Sterility 1998; 69: 96-101.
30. Villanueva B, Casper RF, Yen SS. Intravaginal administration of progesterone: enhanced absorption after estrogen treatment. Fertility and Sterility 1981; 35: 433-7.
31. Cicinelli E, de Ziegler D. Transvaginal progesterone: evidence for a new functional 'portal system' flowing from the vagina to the uterus. Hum Reprod Update 1999; 5: 365-72.
32. Artini PG, Volpe A, Angioni S, et al. A comparative, randomized study of three different progesterone support of the luteal phase following IVF/ET program. J Endocrinol Invest 1995; 18: 51-6.
33. Bulletti C, de Ziegler D, Giacomucci E, et al. Vaginal drug delivery: the first uterine pass effect. Annals of the New York Academy of Sciences 1997; 828: 285-90.
34. Magness RR, Ford SP. Estrone, estradiol-17 beta and progesterone concentrations in uterine lymph and systemic blood throughout the porcine estrous cycle. J Anim Sci 1983; 57: 449-55.
35. Einer-Jensen N, McCracken JA, Schram W, Bendz A. Counter current transfer in the female adnex. Acta Physiol Pol 1989; 40: 3-11.
36. da Fonseca EB, Damiao R, Nicholaides K. Prevention of preterm birth based on short cervix: progesterone. Seminars in Perinatology 2009; 33: 334-7.
37. Ness A. Prevention of preterm birth based on short cervix: symptomatic women with preterm labor or premature prelabor rupture of membranes. Seminars in Perinatology 2009; 33: 343-51.
38. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2006; 1: CD004947.
39. Hartikainen-Sorri AL, Kauppila A, Tuimala R. Inefficacy of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of prematurity in twin pregnancy. Obstet Gynecol 1980; 56: 692-5.
40. Papiernik-Berkhauer E. [Premature labor and its prevention during pregnancy]. Gynakologische Rundschau 1971; 11: 219-22.
41. Hauth JC, Gilstrap LC III, Brekken AL, Hauth JM. The effect of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate on pregnancy outcome in an active-duty military population. Am J Obstet Gynecol 1983; 146: 187-90.
42. Meis PJ. The role of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of preterm birth. Womens Health (Lond Engl) 2006; 2: 819-24.
43. Johnson JW, Austin KL, Jones GS, et al. Efficacy of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. N Eng J Med 1975; 293: 675-80.
44. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 419-24.
45. Licciardi FL, Kwiatkowski A, Noyes NL, et al. Oral versus intramuscular progesterone for in vitro fertilization: a prospective randomized study. Fertility and Sterility 1999; 71: 614-8.
46. Smitz J, Bourgain C, Van Waesberghe L, et al. A prospective randomized study on oestradiol valerate supplementation in addition to intravaginal micronized progesterone in buserelin and HMG induced superovulation. Human Reproduction 1993; 8: 40-5.
47. Paszkowski T, Pawelczyk L, Czajkowski K, et al. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie miejsca progesteronu we współczesnej ginekologii i położnictwie. Przegl Menopauz 2004; 6: 15-7.
48. Panay N, Studd J. Progestogen intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. Hum Reprod Update 1997; 3: 159-71.
49. Paszkowski T. Hormonalna terapia zastępcza oparta na podawaniu 17β-estradiolu przezskórnie i mikronizowanego progesteronu dopochwowo – ocena skuteczności i tolerancji. Przegl Menopauz 2003; 3: 61-6.
50. Paszkowski T, Jarząbek A. Effect of postmenopausal hormonal therapy based on transdermal estradiol and vaginal progesterone on blood serum lipid profile. Pol J Gyn Invest 2005; 8: 19-22.